REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DEL DOLOR

Artículo Aceptado para su pre-publicación

Título:

Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo de insuficiencia cardiaca: nuevas aportaciones

Autores:

Antonio Alcántara Montero, Clara Isabel Sánchez Carnerero

DOI: [10.20986/resed.2016.3518/2016](https://doi.org/10.20986/resed.2016.3518/2016)

Instrucciones de citación para el artículo:

Alcántara Montero Antonio, Sánchez Carnerero Clara Isabel. Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo de insuficiencia cardiaca: nuevas aportaciones. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2016. doi: 10.20986/resed.2016.3518/2016.

INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la

Sociedad Española de Dolor.

**ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA:
NUEVAS APORTACIONES**

**NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND RISK OF HEART FAILURE: NEW
CONTRIBUTIONS**

A. Alcántara Montero y C. I. Sánchez Carnerero¹

Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz.

¹Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

CORRESPONDENCIA:

Antonio Alcántara Montero

a.alcantara.montero@hotmail.com

Recibido 18-10-2016

Aceptado 21-10-2016

Sr. Director:

Varios ensayos clínicos aleatorios y estudios observacionales han mostrado una asociación entre el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca (1-2), pero la relación de riesgo y dosis-respuesta asociada con los AINE de forma individual era, en gran parte, desconocida.

Recientemente se ha publicado un estudio cuyo objetivo fue investigar la seguridad cardiovascular de los AINE y estimar el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca con el empleo de AINE de forma individual. Se diseñó un estudio de casos y controles anidado. Los datos se obtuvieron de cinco bases de datos de salud basados en la población a partir de cuatro países europeos (Holanda, Italia, Alemania y Reino Unido). Se incluyeron individuos adultos (edad ≥ 18 años) que iniciaron el tratamiento con AINE en 2000-10. En general, se identificaron 92.163 ingresos en hospital por insuficiencia cardiaca y se emparejaron con 8.246.403 controles (de acuerdo a la edad, sexo, año de entrada en la cohorte) (3).

La medida de resultado principal fue la asociación entre el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y el uso de 27 AINE individuales, incluyendo 23 AINE tradicionales y cuatro inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Las asociaciones fueron evaluadas por los modelos de regresión logística condicional multivariable. También se evaluó la relación dosis-respuesta entre el uso de AINE y el riesgo de insuficiencia cardíaca (3).

Principales resultados

El uso reciente de cualquier AINE (uso en los 14 días previos) se asoció con un aumento del 19 % del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (relación de proporción de probabilidades [odds ratio] ajustadas 1,19; 95 % intervalo de confianza 1,17 a 1,22) en comparación con el uso pasado de cualquier AINE (uso > 183 días en el pasado). El riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca aumentó para siete AINE tradicionales (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, naproxeno, nimesulida y piroxicam) y dos COX-2 (etoricoxib y rofecoxib). La odds ratio varió de 1,16 (intervalo de confianza del 95 % 1,7 a 1,27) para el naproxeno a 1,83 (1,66 a 2,02) para ketorolaco. El riesgo de insuficiencia cardíaca fue duplicado por diclofenaco, etoricoxib, indometacina, piroxicam y rofecoxib en dosis muy altas (≥ 2 equivalentes de dosis diarias), aunque algunos intervalos de confianza fueron amplios. Incluso dosis medias (0,9-1,2 equivalentes de dosis diarias) de indometacina y etoricoxib se asociaron con aumento del riesgo. No hubo evidencia de que el celecoxib aumentara el riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca en dosis de uso común (3).

Los autores de este estudio concluyen que el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca asociado con el empleo reciente de los AINE parece variar entre los AINE de forma individual, y este efecto es dosis dependiente. Este riesgo está asociado con el uso de un gran número de AINE, aspecto que debería ser tenido en cuenta por los médicos y las agencias reguladoras de los medicamentos (3).

El estudio se suma a la mayor parte de la evidencia que vincula el uso de AINE con el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, y proporciona además pruebas novedosas de una relación dosis-respuesta. La principal fortaleza de este estudio fue el

tamaño del mismo, la vinculación de información de cuatro países europeos diferentes, y la consistencia a lo largo de los países. Aunque los investigadores encontraron que el riesgo de insuficiencia cardíaca asociada con el uso de AINE fue independiente de la historia previa de insuficiencia cardíaca, otros estudios han demostrado un especial alto riesgo cardiovascular asociado con el uso de AINE en las personas con insuficiencia cardíaca previa. Por lo tanto, se recomienda un enfoque restrictivo sobre el empleo de AINE en este grupo de pacientes (4).

Sin embargo, la perspectiva clínica del estudio fue limitada: sólo se informaron los odds ratios y no se proporcionaron datos sobre el exceso de riesgo absoluto. La información sobre el riesgo relativo o las odds ratio no es necesariamente significativa sin conocer el riesgo absoluto. En particular, la magnitud del exceso de riesgo absoluto depende del riesgo cardiovascular basal; por lo tanto, se espera un efecto mayor en poblaciones de alto riesgo, tales como la insuficiencia cardíaca establecida o un alto perfil de riesgo cardiovascular.

La información sobre los riesgos absolutos es valiosa para los médicos y pacientes evaluando el balance entre el beneficio y el daño del tratamiento. Los pacientes de bajo riesgo podrían aceptar el pequeño riesgo adicional asociado con el tratamiento, mientras que los pacientes de mayor riesgo podrían preferir considerar tratamientos alternativos. El valor de la fisioterapia y el ejercicio sobre el dolor artrítico es bien conocido y, en algunos pacientes, otros tratamientos para el dolor, como el paracetamol o un opioide débil, podría ser una buena opción. Para los pacientes que necesiten tratamiento con AINE, es importante tener en cuenta los diferentes perfiles de riesgo de los fármacos de forma individual. Los COX-2 y el diclofenaco se han asociado repetidamente con mayor riesgo cardiovascular y, por lo tanto, parece prudente evitarlos y considerar el menor riesgo de naproxeno a la menor dosis efectiva.

Debido al uso generalizado de AINE, a pesar de que el aumento en el riesgo cardiovascular sea una preocupación para la salud pública, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido advertencias sobre el efecto potencial dañino de los AINE y, en particular, diclofenaco, ibuprofeno y dexibuprofeno (5,6). Sin embargo, los AINE están todavía ampliamente disponibles de venta libre, sin

ningún tipo de prestación de asesoramiento profesional sobre su uso y los efectos potenciales adversos (7). Esta práctica alimenta aún más la idea errónea de que los AINE son fármacos inofensivos y seguros para todos. Por lo tanto, debería garantizarse una política más restringida por las autoridades reguladoras sobre la disponibilidad de los AINE, así como su empleo adecuado por los profesionales sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: Meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102-7. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.013.
2. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240-6. DOI: 10.1097/01.EDE.0000034633.74133.C3.
3. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: Nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
4. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:141-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.525.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso [consultado el 12 de octubre de 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso [consultado el 12 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/se>

guridad/2015/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm

7. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Tratar el dolor con analgésicos de venta libre: aspirina, paracetamol e ibuprofeno. Semergen 2015. doi: 10.1016/j.semerg.2015.10.008. DOI: 10.1016/j.semerg.2015.10.008.

8.

Prepublicación